



Original

Valproato sódico inyectable en el tratamiento de las convulsiones y estado de mal convulsivo en la infancia

J. Campistol Plana, V. Trenchs Sainz de la Maza, A. Fernández López

UNIDAD INTEGRADA DEL HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU-CLÍNICA. UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento en la fase aguda de las convulsiones es una urgencia neurológica y requiere un tratamiento agresivo para yugular la crisis y evitar la aparición del estado de mal convulsivo. La comercialización del valproato sódico inyectable abre nuevas expectativas y amplía las posibilidades terapéuticas.

Objetivos: Analizar los resultados del empleo del valproato sódico inyectable entre abril de 1997 y octubre de 2001 en nuestro hospital.

Métodos: Revisión retrospectiva hasta febrero de 1999 y prospectiva a partir de esta fecha a través de un protocolo de estudio. Se administró por vía endovenosa a dosis de 20 mg/Kg de entrada y si la respuesta era satisfactoria se continuó a 1-2 mg/kg/h en infusión continua. Se analizaron las siguientes variables: edad y sexo, causa de la convulsión o del estado de mal convulsivo, antecedentes personales, motivo de su utilización y respuesta terapéutica, niveles del fármaco, efectos adversos objetivados, conducta adoptada tras su administración y evolución clínica.

Resultados: Se ha utilizado el valproato sódico en 60 pacientes con edades comprendidas entre 1 día y 17 años (media de 3 años). El 52,6% eran del sexo masculino y el 47,4% menores de dos años. Las causas que motivaron con mayor frecuencia el uso del valproato sódico fueron el comienzo o descompensación de epilepsia (46,7%), infección del sistema nervioso central (15%) y encefalopatía hipóxico-isquémica (10%). El valproato sódico permitió controlar el estado de mal convulsivo en el 56,3% de casos y las convulsiones en el 54,8% de casos (con reducción del número de crisis en un 30,9%) con buena tolerabilidad y escasos efectos secundarios.

Conclusiones: La respuesta clínica y tolerabilidad del valproato sódico inyectable en la población pediátrica estudiada es satisfactoria. En base a los datos de la literatura y a nuestra experiencia consideramos que este fármaco debería incluirse en el protocolo de tratamiento de las convulsiones y estado de mal convulsivo en los casos en que fracase el diazepam endovenoso.

Palabras Clave: Convulsiones. Estado de mal convulsivo. Valproato inyectable. Pediatría. Protocolo tratamiento.

ABSTRACT

Intravenous sodium valproate in the treatment of seizures and status epilepticus in the infancy

Introduction: The treatment in the acute phase of seizures is a neurological emergency situation that needs an aggressive treatment against the seizure to avoid status epilepticus. The commercialization of the injectable sodium valproate opens new expectations and wide the therapeutic possibilities.

Objectives: To analyze the results of the use of the injectable sodium valproate presentation between April of 1997 and October of 2001 in our hospital.

Methods: Retrospective revision until February of 1999 and prospective from this date through a study protocol. It was administered intravenous dose of 20 mg/Kg and if the answer was satisfactory with a maintenance as 1-2 mg/kg/h in continuous infusion. The following variables were analyzed: age and sex, etiology of the seizures or status epilepticus, personal antecedents, reason of their use and therapeutic answer, levels of the product, adverse events, procedures adopted after their administration and clinical evolution.

Results: The sodium valproate has been used in 60 patients between 1 day and 17 years (median age 3 years). 52.6% was of the male sex and 47.4% smaller than two years. The causes that motivated with more frequency the use of the sodium valproate were the beginning or disorder epilepsy (46.7%), central nervous system infection (15%) and ischemic encephalopathy (10%). The sodium valproate control status epilepticus in 56.3% of cases and the seizures in 54.8% with reduction of number of seizures in 30.9%. Safety and tolerability of the product was good without important adverse events.

Conclusions: The clinical answer and tolerability of the injectable sodium valproate in the pediatric population studied are satisfactory. Based on the data of the literature and to our experience we consider that this product should be included in the protocol of treatment of pediatric seizures and status epilepticus in the cases that the intravenous diazepam fails.

Key Words: Seizures. Status epilepticus. Intravenous valproate. Pediatric. Treatment protocol.

Correspondencia: J. Campistol Plana. Servicio de Neuropediatría. Unidad Integrada. Hospital Sant Joan de Déu-Clínica. Crtra. D'Esplugues s/n. 08034 Barcelona.

Fecha de recepción: 12-2-2002
Fecha de aceptación: 16-7-2002

INTRODUCCIÓN

El estado de mal convulsivo (EMC) es una de las urgencias más temibles en Neurología. Es una complicación grave de la epilepsia no controlada y también puede constituir la manifestación de una agresión sobre el sistema nervioso central. Se define el estado de mal convulsivo como toda crisis convulsiva generalizada o focal de duración superior a 30 minutos o bien las crisis que repiten en el período de 30 minutos sin recuperar la conciencia durante este intervalo^{1,2}. Las complicaciones de esta situación neurológica de urgencia pueden ser importantes. Durante el EMC se produce un estado de anoxia cerebral, con fracaso cardiovascular, respiratorio y renal, junto a la posibilidad añadida de dejar secuelas permanentes a varios niveles^{3,4}. La descarga neuronal excesiva conlleva un aumento de la demanda metabólica, que lógicamente está comprometida en este momento, lo que condiciona un sufrimiento neuronal y posterior muerte celular con especial predilección por la región del hipocampo, amígdala, cerebelo, tálamo y capas medias de la corteza⁵. Al mismo tiempo se produce un acúmulo de sustancias tóxicas con aumento del calcio neuronal, ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos que dan lugar a un edema cerebral y agravan el sufrimiento neuronal⁶. Por todo ello, el EMC en general y en la infancia en particular, constituye una verdadera emergencia neurológica y debe ser tratado agresivamente para yugular la crisis, mantener las constantes vitales e impedir la aparición de todas las complicaciones inmediatas reseñadas, al tiempo que se evitará la aparición ulterior de secuelas neurológicas que pueden resultar irreversibles. En los trabajos de revisión sobre el EMC el índice de secuelas neurológicas era muy elevado^{7,8}; sin embargo ya en las últimas series se ha demostrado que la morbimortalidad ha disminuido mucho y las secuelas están especialmente relacionadas con la pronta y adecuada terapia aguda, con las medidas de soporte vital y especialmente con la etiología del EMC¹⁻³.

Las opciones terapéuticas frente al EMC han sido escasas debido en parte a la medicación disponible y a la poca experiencia acumulada⁹⁻¹¹. Desde la llegada del diazepam (DZP) rectal, las expectativas han cambiado y creemos que este hecho constituye una de las causas principales, en relación a la disminución, de la morbimortalidad debida a las convulsiones y EMC en la infancia^{1,2,7}. Sin embargo, aparte del DZP, se han ido comercializando otros preparados por vía endovenosa (EV) de utilidad para yugular la convulsión y evitar el EMC. El más reciente, en cuanto a comercialización en nuestro país, es el valproato sódico (VPA) inyectable.

Nuestro estudio pretende analizar los resultados del empleo del VPA inyectable en pacientes con EMC en los cinco últimos años en nuestro centro.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de los pacientes atendidos en nuestro hospital en los que se ha utilizado el VPA inyectable en el tratamiento de las convulsiones o EMC entre abril de 1997 y octubre 2001. La revisión fue retrospectiva hasta febrero de 1999 y prospectiva a partir de esta fecha a través de un protocolo de estudio realizado a tal efecto.

Se analizaron las siguientes variables: edad y sexo, causa de la convulsión o del EMC, antecedentes personales, motivo de su utilización y respuesta terapéutica, niveles de VPA, efectos adversos objetivados, conducta adoptada tras su administración y evolución clínica. En relación a la respuesta terapéutica hemos considerado una respuesta buena cuando se consigue yugular completamente la crisis, regular si disminuye las crisis pero persisten y es necesario añadir otro fármaco antiepiléptico (FAE) y mala si la respuesta es nula o incluso se exacerban las crisis.

Los datos fueron procesados utilizando el programa informático Microsoft Access 2000®, y el análisis estadístico se realizó con SPSS Windows®, v 9.0.

RESULTADOS

En el período estudiado se ha utilizado VPA EV en 60 pacientes para el tratamiento de las convulsiones o EMC. El 52,6% eran de sexo masculino, con el 47,4% tenían menos de los dos años, el 15,8% entre dos y cuatro años y el restante 36,1% más de esa edad. La edad en que recibieron VPA EV osciló entre las 24 horas de vida y los diecisiete años con una media de 3 años. En la mayoría de las ocasiones (53,3%) el VPA se administró en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica por una situación de EMC sin respuesta a diazepam, fenitoína u otros fármacos. Otras secciones de nuestro hospital en las que se ha utilizado esta medicación anticonvulsivante son Urgencias, Unidad de Estancia Corta (UEC), Neonatología, hospitalización de Neurología y hospitalización de Pediatría (Tabla 1).

Las causas por las cuales los pacientes presentaron convulsiones que motivaron el uso de VPA EV fueron el comienzo o descompensación de epilepsia (46,7%) (destacar 20 pacientes (33,3%) con antecedentes de epilepsia), infección del sistema nervioso central (15%) y encefalopatía hipóxico-isquémica (10%). Otras causas se muestran en la tabla 2. Dada la procedencia de los pacientes, la medicación para tratar la convulsión era muy variada (diazepam (44,8%), clonazepam (12,1%) y diazepam más fenitoína (10,3%), entre otras opciones). Las crisis convulsivas que motivaron la administración



TABLA 1. Secciones del hospital donde se administró valproato sódico inyectable (n= 60)

Sección	Número de casos	%
UCIP	32	53,3
Neurología	6	10
Urgencias/UEC	13	21,7
Neonatología	6	10
Pediatría	2	3,3

(UCIP= Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, UEC = Unidad de Estancia Corta)

TABLA 2. Etiología de las convulsiones (n= 60)

Causa	Número de casos	%
Epilepsia	28	46,7
Infección sistema nervioso central	9	15
Anoxia neonatal	6	10
Malformación sistema nervioso central	4	6,6
Hemorragia cerebral	4	6,6
Estado febril	4	6,6
Error congénito del metabolismo	1	1,7
Trastorno hidroelectrolítico	1	1,7
Convulsión neonatal idiopática	1	1,7
Traumatismo craneoencefálico	1	1,7
Patología degenerativa	1	1,7

de VPA inyectable fueron múltiples crisis generalizadas (58,3%), crisis parciales (15%), EMC (25%) y finalmente un paciente con epilepsia parcial continua.

La respuesta a la administración de VPA EV como anti-convulsivo fue considerada buena en el 55,2% de los casos, regular en el 24,1% y mala en el resto (20,7%). Si analizamos por separado la respuesta en las convulsiones y en el EMC observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p:0,051$) (buena: 54,8%, regular: 30,9% y mala: 14,3% en las convulsiones y buena: 56,3%, regular: 6,3% y mala: 37,4% en el EMC) (Figura 1). Los tres casos con respuesta nula al VPA correspondían a un niño con EMC por meningitis bacteriana que precisó coma barbitúrico con tiopental, una niña de dos años afecta de epilepsia parcial sintomática rebelde a múltiples terapias y un lactante de 10 meses con diagnóstico de síndrome de Alpers. En 26 niños se optó por la utilización de VPA inyectable al fracasar el diazepam previo, con una respuesta favorable en estos casos de 57,7% y mala de 26,9%. Seis pacientes habían recibido sin éxito fen-

toína previa. En cuatro neonatos se indicó VPA al fracasar el fenobarbital a dosis correctas en el tratamiento de las convulsiones. Se trataba de dos pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica, otro con una hemorragia intraparenquimatosa y un recién nacido afecto de una cromosomopatía y hemorragia intraventricular.

Los niveles plasmáticos de VPA en las siguientes 24-72 horas siguientes al inicio de la perfusión a las dosis habituales estaban en el rango terapéutico en el 70,7% de casos (en este grupo los niveles medios de VPA eran de 490 $\mu\text{mol/L}$) y en el 29,3% de casos estaban por encima o por debajo del rango terapéutico. Los dos niños con niveles elevados a las 48 horas y siete días de tratamiento habían precisado también dosis más altas que las habituales (1,5-2 mg/kg/hora) de forma prolongada. Solamente en uno de los casos fue preciso aumentar la dosis a 1,5 mg/Kg/h de forma transitoria ante los niveles infraterapéuticos a las 24 horas.

En 40 niños (66,7%) se optó por mantener VPA durante unas horas (media de 71,7 horas con mediana de 48 horas y rango entre una hora y 30 días), en 16 se retiró por respuesta poco satisfactoria y solamente en cuatro por los efectos adversos presentados (Figura 2). Hay que señalar que un paciente recibió durante 30 días VPA EV debido a los problemas digestivos que presentó (enterocolitis necrotizante) y que la tolerancia durante este largo período de tratamiento fue buena.

En relación a los posibles efectos adversos (Tabla 3) que puede producir la utilización de VPA hay que resaltar que las transaminasas se determinaron con posterioridad a su administración en 35 casos, con valores normales en 32. Dos de los tres pacientes con ascenso de las transaminasas fueron con posterioridad diagnosticados de enfermedades metabólicas graves (síndrome de Alpers y aciduria metilmalónica). En los tres casos las elevaciones fueron mínimas y no significativas, sin que se modificara la conducta terapéutica. En el 43,3% de los pacientes se solicitaron pruebas de coagulación tras la administración de VPA y no se constataron alteraciones, con excepción de un caso con leve descenso del tiempo de protrombina hasta el 70% y niveles de amonio dentro de la normalidad. En tres casos se hallaron niveles elevados de amonio; sin embargo se trataba de dos niños con EMC que con posterioridad se demostró correspondían a errores congénitos del metabolismo (síndrome de Alpers y aciduria metilmalónica). Uno de los neonatos presentó trombopenia (3000/ μL) y leucopenia (2600/ μL) a los 7 días de tratamiento con dosis 2 mg/kg/hora y niveles tóxicos plasmáticos (1628 $\mu\text{mol/L}$) en el contexto de una encefalopatía hipóxico-isquémica que se resolvieron al retirar el fármaco. Solamente en tres niños se objetivó tendencia a la somnolencia atribuible al VPA (sin embargo cabe tener presente que habían recibido

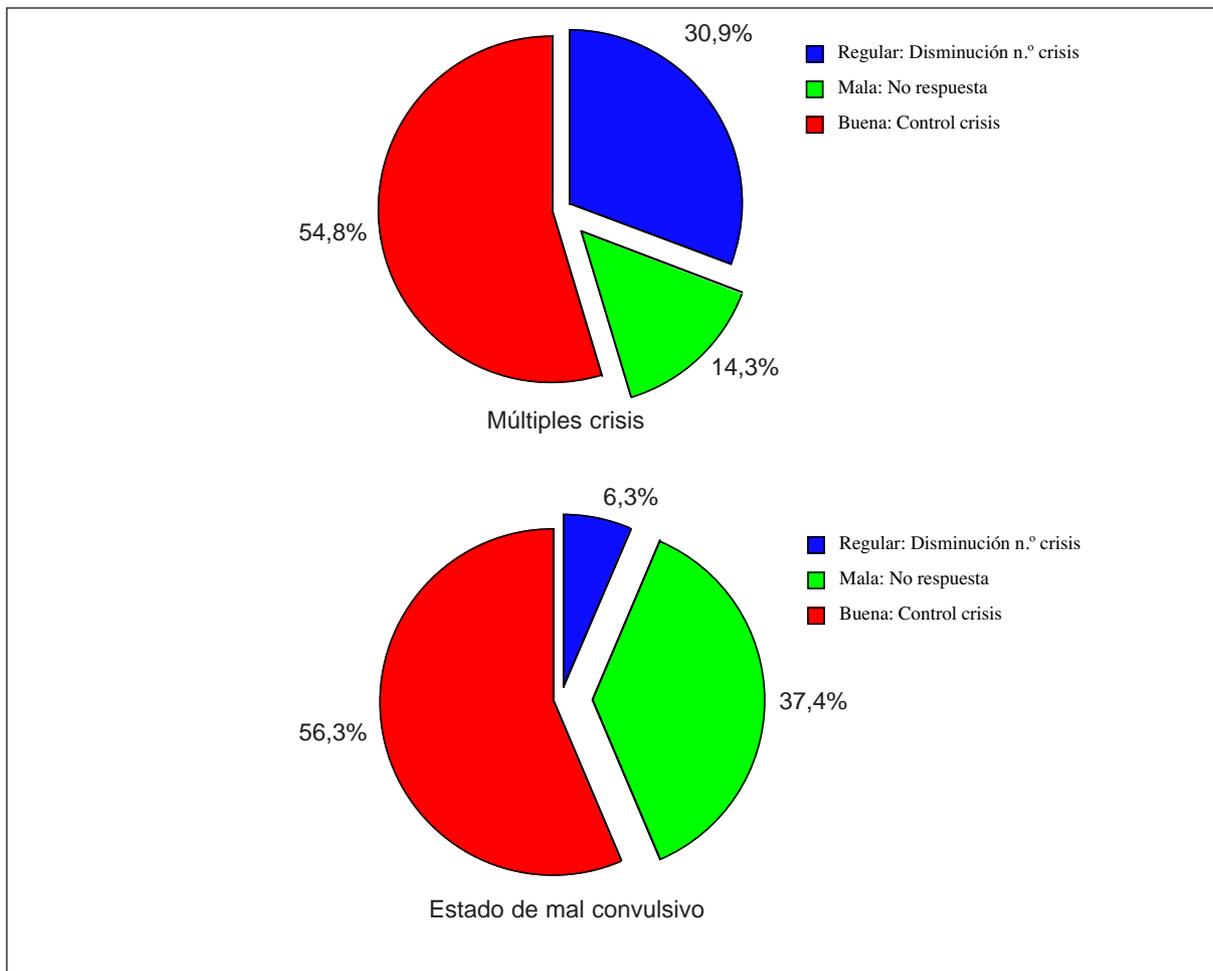


Figura 1. Respuesta al valproato sódico endovenoso (n=60).

TABLA 3. Efectos adversos de la administración de valproato sódico inyectable

Efecto adverso	Número de casos	%
Leucopenia	1	1,7
Trombopenia	1	1,7
Descenso carnitina	5	41,7
Hiperamoniemia	3	8,5
Somnolencia	3	5
Bradicardia	1	1,7
Aumento transaminasas	3	8,5

previamente otros fármacos para yugular la crisis) y en ninguno se observó hipotensión arterial, bradicardia ni inestabilidad hemodinámica. En uno de los pacientes, debido a la mala tolerancia oral y aceptable respuesta terapéutica, se mantuvo la terapia con VPA EV y suplementos de carnitina que fue preciso incrementar al sexto día por persistir anormalmente bajos.

En 12 casos se determinaron los niveles de carnitina y en cinco (41,7%) se demostró un ligero descenso de sus valores plasmáticos atribuibles al VPA inyectable.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la convulsión y del EMC en la infancia sigue constituyendo un reto para el médico en el servicio de urgencias, pediatra, neuropediatra e intensivista. Se trata de una verdadera urgencia neurológica y puede comprometer seriamente el futuro del paciente. Las medidas habituales para frenar la convulsión son de todos conocidas y las opciones terapéuticas limitadas^{9,11-13}. Queremos insistir en este punto que la medicación ideal para yugular la crisis convulsiva y el EMC, es decir el fármaco ideal, no existe^{9,14,15}. En todo caso sería un fármaco disponible por vía EV, eficaz contra todo tipo de crisis, que fuera potente empleando volúmenes pequeños, de penetración rápida en el SNC y que permaneciera un

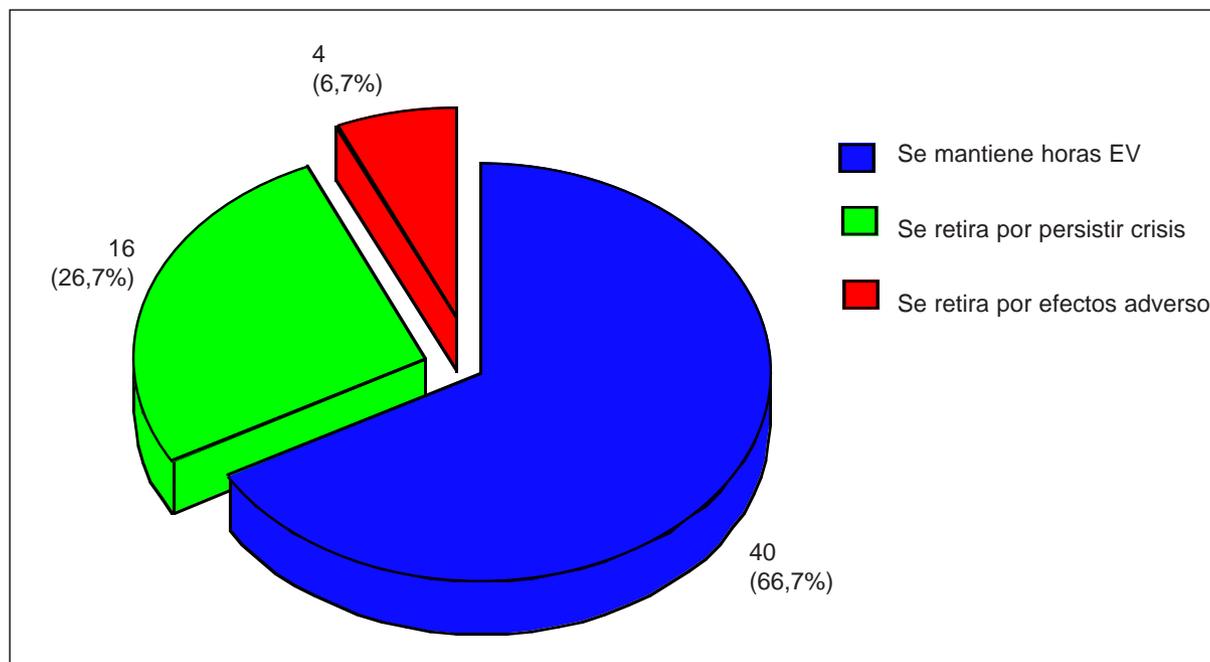


Figura 2. Actitud terapéutica tras iniciar valproato sódico endovenoso.

tiempo largo, bien tolerado especialmente desde el punto de vista cardiorrespiratorio y que pudiera emplearse como tratamiento de mantenimiento^{9,15}. El único fármaco que cumple buena parte de los requisitos es el DZP aún a sabiendas de la vida media tan corta que tiene y de los problemas que puede acarrear su administración en especial por vía endovenosa^{14,16}. Es posible que el lorazepam e incluso la fosfenitoína puedan

cumplir mejor los criterios antes exigidos, sin embargo no están disponibles en nuestro país por vía EV^{14,15}.

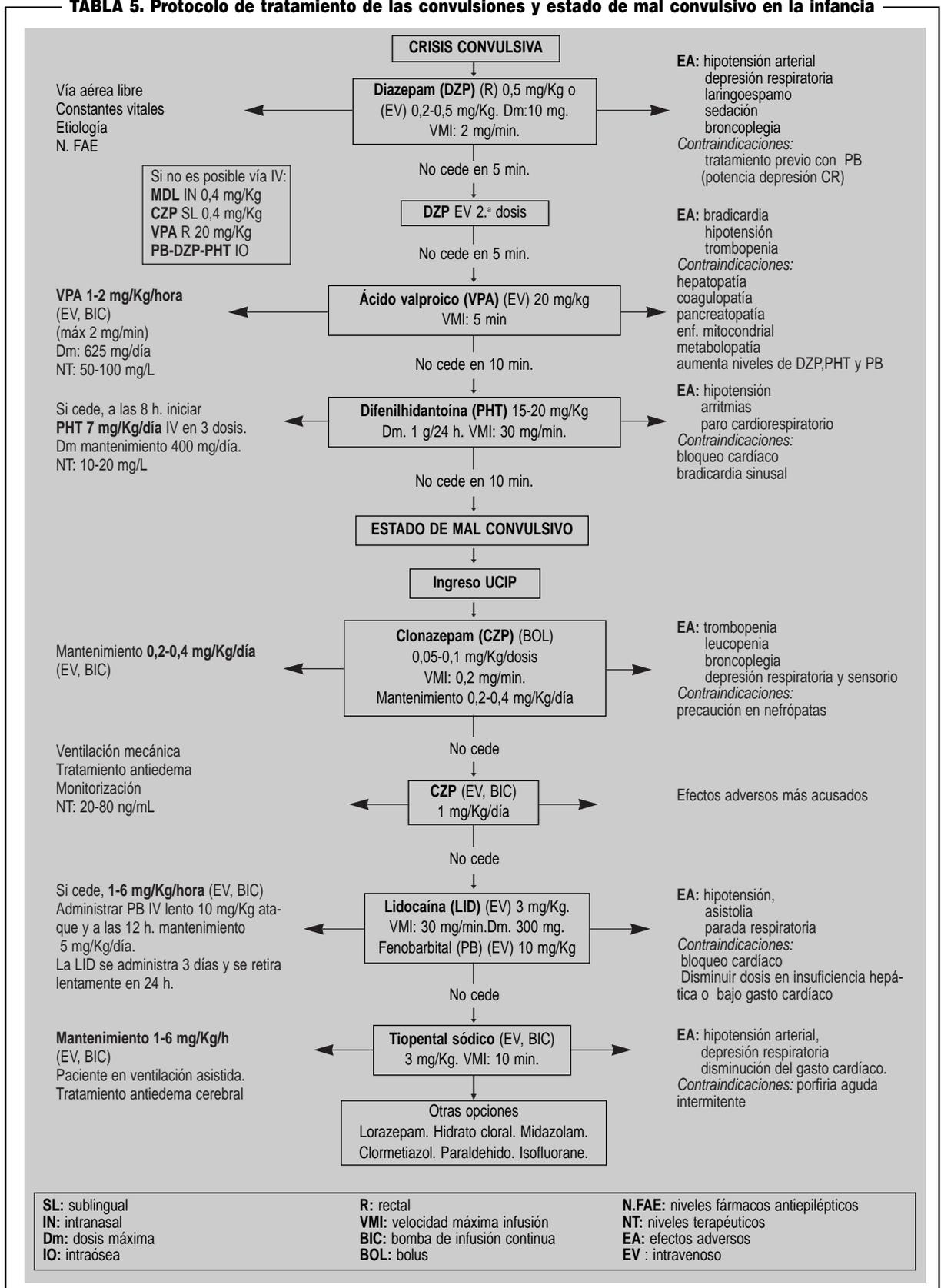
Recientemente se ha comercializado el VPA inyectable, que permite su administración por vía EV. Este producto, de sobras conocido por sus excelentes cualidades como fármaco antiepiléptico de primera línea en epilepsias generalizadas, parciales y mioclónicas, se podía administrar hasta el presente por

TABLA 4. Fármacos para el tratamiento de las convulsiones

	PB	PHT	DZP	CZP	VPA
Administración	EV	EV	R/EV	EV/SL	EV/R
Dosis inicial (mg/kg)	10-20	15-20	0,5	0,2-0,5	20
Mantenimiento (mg/kg/día)	3-5	7	-	0,2-0,8 (BIC)	24-48 (BIC)
Velocidad inyección (mg/minuto)	60	30	2	0,2	10
Concentración máxima LCR (minutos)	5-15	10	1	1	5-10
Duración efecto	+++	++	+/-	+	+++
Depresión respiratoria	+	-	++	++	-
Depresión sensorio	++	-	++	+	-
Hipotensión arterial	+	+++	++	++	+/-
Bradicardia/Paro cardiorrespiratorio	+	+	-	-	-/+
Contraindicaciones	DZP	Cardiopatía	BP	BP	Hepatopatía A. Pancreática Coagulopatía Error congénito metabolismo

(EV=endovenoso, R=rectal, SL=sublingual, PB=fenobarbital, PHT= difenilhidantoína, DZP=diazepam, CZP=clonazepam, VPA=valproato sódico).

TABLA 5. Protocolo de tratamiento de las convulsiones y estado de mal convulsivo en la infancia





vía oral o rectal. En su presentación inyectable cumple muchas de las características para ser considerado el fármaco ideal (Tabla 4) y las expectativas iniciales son prometedoras¹⁷⁻²².

El tratamiento del EMC pasa lógicamente por las medidas habituales en toda crisis convulsiva, iniciar DZP EV en dos dosis, si fuera preciso, seguido de fenitoína (PHT) y clonazepam (CZP) por vía EV. En un trabajo previo, cuando no disponíamos todavía del VPA inyectable, analizamos los fármacos empleados en una serie de 100 pacientes pediátricos con EMC y que lograron controlar finalmente el EMC¹⁹. Como fármaco más útil destacaba en primer lugar el CZP con un 38% de resultados favorables (sin embargo debemos tener en cuenta que no se empleó en todos los pacientes dado que, si cedía el EMC con los fármacos utilizados previamente, ya no se recurría al CZP). Se puede considerar que el CZP no logró yugular el EMC en 30 pacientes, en los que lógicamente y según nuestro protocolo se debía proseguir con otras medidas. En 5 pacientes el EMC se controló con el empleo de lidocaína más fenobarbital y en 11 casos se debió administrar tiopental a dosis habituales¹⁹. En la primera crisis epiléptica aunque sea prolongada no influiría mucho en el pronóstico de recidiva^{16,19,20}. En algunos casos ante la rebeldía de las crisis al pentobarbital se inició midazolam (buena respuesta en 6/11 pacientes con EMC resistente a las medidas hasta entonces empleadas). En 20 pacientes el EMC cedió con el empleo de fenobarbital, PTH¹³ y DZP (cuarta dosis EV). En dos casos el EMC no cedió a las 24 horas con las medidas habituales¹⁹.

Sin embargo desde abril de 1997 disponemos del VPA inyectable con la posibilidad de administrarlo por vía EV frente a una convulsión. Inicialmente no se empleaba rutinariamente, al no disponer de experiencia ni realmente de mucha información en la literatura^{18,21-24}. Sin embargo, en los últimos años la experiencia acumulada y la favorable respuesta nos indujo a utilizarlo con mayor frecuencia e incluirlo dentro de nuestro protocolo de tratamiento de las convulsiones y EMC^{20,25-27} (Tabla 5). De la reducida experiencia propia con el empleo del VPA EV en 19 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 día y 7 años²⁸, hemos pasado en la actualidad a una serie de 60 pacientes a los que se ha administrado VPA inyectable por convulsiones que no respondían a la medicación inicial habitual. Se deduce de los resultados una respuesta terapéutica satisfactoria y solamente en el 20,7% de los casos fue preciso continuar con el protocolo tratamiento con PHT o CZP. La respuesta ha sido mejor en las convulsiones repetidas que en el EMC aunque las diferencias no fueron significativas.

Este estudio retrospectivo no pretendía analizar la farmacocinética del VPA EV, sino simplemente la eficacia y

los efectos indeseables. Existen en la literatura excelentes estudios para analizar las propiedades del fármaco por vía EV^{20, 25, 26}.

Hay que señalar que en ningún caso observamos reacción local en el lugar de la inyección del VPA. Si a ello añadimos que un paciente recibió durante 30 días el VPA EV ante la extrema dificultad de administrarlo por vía oral (enterocolitis necrotizante) veremos que las complicaciones locales detectadas han sido mínimas especialmente si las comparamos con las que se pueden presentar con el empleo de DZP o PHT^{15,29-32}. Es posible que en un futuro próximo con la comercialización de la fosfenitoína disminuyan parte de los efectos secundarios a nivel cardiovascular y cutáneo, tal como ya se ha comunicado recientemente^{27,31,33-37}.

Tampoco detectamos síntomas gastrointestinales significativos como se había señalado en otra serie¹⁹. La depresión del sensorio en forma de somnolencia se evidenció en tres observaciones y bradicardia en una observación; sin embargo debemos tener en cuenta que se trataba de un paciente con encefalopatía hipóxico-isquémica, convulsiones rebeldes y depresión neurológica; la bradicardia cedió al reducir las dosis de VPA. No se constató descenso de la tensión arterial en ningún caso, a diferencia de otras series^{22,23,38}. Así pues cabe considerar la tolerancia, en este grupo de 60 pacientes pediátricos tratados con VPA EV de buena.

Los test de laboratorio no se practicaron rutinariamente, sin embargo queremos señalar que las transaminasas fueron normales después de la administración del VPA EV en más del 90% de los casos analizados. Es cierto que en los errores congénitos del metabolismo el empleo de VPA debe cuestionarse mucho, pero en estas dos observaciones las convulsiones no se lograban controlar con la medicación habitual y además el diagnóstico aún no se había realizado al iniciar la terapia con VPA. Otra complicación comunicada y que se debe tener muy en cuenta antes de iniciar la administración del VPA son las alteraciones de la coagulación³⁸. Es frecuente detectar trombocitopenia y leucopenia con el empleo de VPA y de hecho constituyen una contraindicación para su uso. En la serie solamente hemos detectado una observación con leucopenia y trombocitopenia tras el empleo de dosis altas de VPA EV (Tabla 3) que se corrigieron al disminuir las dosis. Por último, otra complicación de sobras conocida del uso de VPA es la hiperamonemia^{32,38}. En tres observaciones se detectó una elevación del amonio por encima de los valores normales (90 $\mu\text{mol/L}$). Una correspondió al paciente con síndrome de Alpers y hepatopatía (tabla 5) y en la otra observación (acidemia metilmalónica) los valores plasmáticos de amonio estaban justo por encima del límite superior, atribuible posiblemente a la enfermedad de base más que al VPA. En pacientes tratados con VPA por vía oral

se han comunicado descensos en los valores plasmáticos de la carnitina³²; pero existen escasas referencias en la literatura con el VPA inyectable. En nuestra serie, si bien no se determinó en todos los casos, hallamos 5/12 pacientes con disminución plasmática de la carnitina libre y total que se recuperó con la suplementación por vía oral.

Así pues cabe considerar la respuesta clínica y la tolerabi-

lidad al VPA inyectable en la población pediátrica estudiada de favorable. Al disponer de este fármaco por vía EV, las opciones terapéuticas frente a una crisis convulsiva son superiores. Las posibilidades del VPA son amplias y si se confirma la excelente tolerancia que por el momento hemos observado puede ser un fármaco antiepiléptico de primera línea empleado por vía EV.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Álvarez L. Low morbidity and mortality of Status Epilepticus in Children. *Pediatrics* 1989;3:323-1.
- 2- Pellock JH. Status Epilepticus in Children: Update and review. *J Child Neurol* 1994;9(suppl2):S27-2S35.
- 3- Camfield PR. Treatment of status epilepticus in children. *Can Med Assoc* 1983;128:671-3.
- 4- Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (eds). Status epilepticus: mechanism of brain damage and treatment. En: *Advances in Neurology*. Vol 34. Raven Press, New York, 1983.
- 5- Dunn DW. Status Epilepticus in Children: Etiology, Clinical Features and Outcome. *J Child Neurol* 1988;3:167-73.
- 6- Delgado-Escueta A, Bajorek JG. Status epilepticus. *Epilepsia* 1982;23:28-39.
- 7- Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 1970;11:187-97.
- 8- Nelson KJ, Ellemberg JH. (Eds) Febrile seizures. Raven Press, New York, 1988.
- 9- Hanhan U, Fiallos M, Orlowski JP. Status Epilepticus. *Pediatric Critical Care: a new millenium*. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:683-95.
- 10- Oxbury JM, Whitty CWM. Causes and consequences of status epilepticus in adults: a study of 86 cases. *Brain* 1971;94:733-44.
- 11- Dreyfus-Brisac C, Monod N. Electroclinical studies of status epilepticus and convulsions in the newborn. In: Kelaway P, Petersen I. *Neurological and Electroencephalographical Studies in Infancy*. Eds. Grune and Stratton. New York, 1964.
- 12- Hauser WA. Status epilepticus: frequency, etiology and neurological sequela. In: Delgado Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, Porter R eds. *Status Epilepticus: mechanism of brain damage and treatment*. Raven Press. New York, 1983.
- 13- Janz D. Status epilepticus and frontal lobe lesions. *J Neurol Sci* 1964;1:444-57.
- 14- Aminoff NJ, Simon RP. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980;69:657-61.
- 15- Herranz JL. Enfoque terapéutico de las convulsiones agudas y de los status convulsivos en Actualización en Epilepsias. Herranz JL, Armijo JA, Eds. Consulta S.A., Sanofi Winthrop. Barcelona, 1992.
- 16- Campistol J, Poo P, Sanmarti F, Fernández Álvarez. Etat de mal non convulsif dans le syndrome de Angelman. V Congrès de la Societé Européenne de Neurologie Pédiatrique. Strasbourg, Novembre 1993.
- 17- Hovinga CA, Chicella MF, Rose DF, Eades SK, Dalton JT, Phelps SJ. Use intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1999;125:579-84.
- 18- Giroud M, Dumas R. Interêt de la forme injectable de Depakine dans le traitement d'urgence des états de mal épileptiques. *Epilepsies* 1992;4:197-8.
- 19- Campistol J, López JA, Ruiz S. Estado de mal epiléptico en la infancia. Revisión casuística y protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1997;25(Supl 4) S446-52.
- 20- Adin J, Arteaga R, Herranz JL, Armijo JA. Utilización del VPA por vía intravenosa. *Rev Neurol* 1999;29:744-53.
- 21- Ramsay RE, Uthman B, Leppik IE, Pellock JM, Wilder BJ, Morris D, Cloyd JC. The tolerability and safety of Valproate Sodium Injection Given as an Intravenous Infusion. *J Epilepsy* 1997;10:187-93.
- 22- Limdi N, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. *Epilepsia* 2000;41:1342-5.
- 23- Devinsky O, Leppik IE, Willmore LJ, Pellocjk JM, Dean C, Gates J, Ramsay RE. Safety of Intravenous Valproate. *Ann Neurol* 1995;38:670-4.
- 24- Alfonso I, Álvarez L, Gilman J, Yelin K, Papazian O. Intravenous valproate dosing in neonates. *J Child Neurol* 2000;15:827-9.
- 25- Perucca E, Gatti G, Frigo GM, Crema A. Pharmacokinetics of valproic acid after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:313-8.
- 26- Mehta AC, Calvert RT, Rigby J, Price DJE. Pharmacokinetics of sodium valproate in epileptic patients after an intravenous bolus administration. *J Clin Hosp Pharmacy* 1980;5:329-31.
- 27- Herranz JL, Argumosa A. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento de las convulsiones agudas y de los estados convulsivos. *Rev Neurol* 2000;31:625-9.
- 28- Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1999;29:359-65.
- 29- O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Hanna DR. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology* 1998;51:1034-9.
- 30- Kasdan ML, June AL. Extravasation of phenytoin and dizepam requiring surgical debridement and skin grafting. *Orthopedics* 1993;16:1355-7.
- 31- Takeoka M, Krishnamoorthy KS, Soman TB, Caviness VS. Fosphenytoin in Infants. *J Child Neurol* 1998;13:537-40.
- 32- Castro-Gago M, Eirís J, Novo MI, Couceiro J, Camiña F, Ro-



dríguez S. Serum Carnitine Levels in Epileptic Children Before and During Treatment With Valproic Acid, Carbamazepine, and Phenobarbital. *J Child Neurol* 1998;13:546-9.

33- Campistol J, Valessani G, Luaces C. et al. Tratamiento del estado de mal convulsivo en la infancia con Lidocaína y Fenobarbital. *An Esp Ped* 1994;40:253-6.

34- Campistol J. Alternativas terapéuticas en las convulsiones febriles y estado de mal epiléptico. *Neurociencias*. Ed Acción Médica. Vol 1,1995.

35- Aicardi J. *Epilepsy in Children*. International Review of Child Neurology Series. Raven Press, New York,1986.

36- Camfield CS, Camfield PR, Smith E, et al Home use rectal diazepam to prevent status epilepticus in children with convulsive disorders. *J Child Neurol* 1989;4:125-6.

37- Aicardi J. *Diseases of the nervous system in Childhood*. Mc Keith Press. London,1992

38- White J, Santos C. Intravenous valproate associated with significant hypotension in the treatment of status epilepticus. *J Child Neurol* 1999;14:822-3.

39- Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenitoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988;29:830-1.